PENINGKATAN KEBERHASILAN TERAPI KANKER PARU-PARU DENGAN ROMPI ANTIKANKER TERMODIFIKASI UNTUK MENURUNKAN ANGKA KEMATIAN AKIBAT KANKER GLOBAL 2030

KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk mengikuti

Seleksi Pemilihan Mahasiswa Berprestasi 2018

Oleh

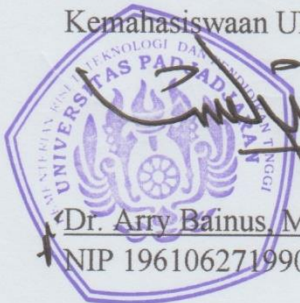
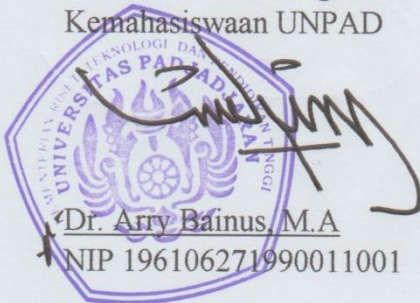
FACHREZA ARYO DAMARA

NPM 130110150252

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS PADJADJARAN
SUMEDANG
2018

LEMBAR PENGESAHAN

1. Judul Karya : Peningkatan Keberhasilan Terapi Kanker Paru-Paru dengan Rompi Antikanker Termodifikasi untuk Menurunkan Angka Kematian Akibat Kanker Global 2030
2. Topik : Kedokteran - Onkologi
3. Penulis
   a. Nama Lengkap : Fachreza Aryo Damara
   b. NPM : 130110150252
   c. Jurusan : Pendidikan Dokter
   d. Universitas : Universitas Padjadjaran
4. Dosen Pembimbing
   a. Nama Lengkap : Dr. med. Muhammad Hasan Bashari, dr., M.Kes
   b. NIP : 198211122009121003

Menyetujui,
Dosen Pembimbing

Muhammad Hasan Bashari, dr., M.Kes
NIP 198211122009121003

Penulis

Fachreza Aryo Damara
NPM 130110150252

Mengesahkan,
Wakil Rektor Bidang Akademik dan Kemahasiswaan UNPAD

Dr. Arry Bainus, M.A
NIP 196106271990011001

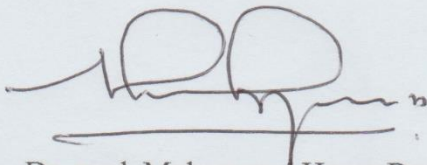
Dekan
Fakultas Kedokteran UNPAD

Dr. med. Setiawan, dr., AIFM
NIP 197101251997021002

SURAT PERNYATAAN

Saya bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Fachreza Aryo Damara
Tempat/Tanggal Lahir	: Pekanbaru, 21 Maret 1999
Program Studi	: Pendidikan Dokter
Fakultas	: Fakultas Kedokteran
Perguruan Tinggi	: Universitas Padjadjaran
Judul Karya Tulis	:

Peningkatan Keberhasilan Terapi Kanker Paru-Paru dengan Rompi Antikanker Termodifikasi untuk Menurunkan Angka Kematian Akibat Kanker Global 2030

Dengan ini menyatakan bahwa Karya Tulis yang saya sampaikan pada kegiatan Pilmapres ini adalah benar karya saya sendiri tanpa tindakan plagiarisme dan belum pernah diikutsertakan dalam lomba karya tulis.

Apabila di kemudian hari ternyata pernyataan saya tersebut tidak benar, saya bersedia menerima sanksi dalam bentuk pembatalan predikat Mahasiswa Berprestasi.

Sumedang, 6 April 2018

Mengetahui

Dosen Pendamping | yang menyatakan,

METERAI TEMPEL TGL. 20 962C9AEF568716958 6000 ENAM RIBU RUPIAH

Dr. med. Muhammad Hasan Bashari, dr., M.Kes | Fachreza Aryo Damara

NIP 198211122009121003 | NPM 130110150252

KATA PENGANTAR

Segala puji dan rasa syukur selalu penulis ucapkan kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala karena atas rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan penulisan karya tulis ilmiah ini yang berjudul "Peningkatan Keberhasilan Terapi Kanker Paru-Paru dengan Rompi Antikanker Termodifikasi untuk Menurunkan Angka Kematian Akibat Kanker Global 2030". Penulisan karya tulis ilmiah ini mendapat berbagai dukungan dari berbagai pihak. Untuk itu penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada:

1. Orang tua penulis Rini Yofina dan Suharlis serta keluarga yang telah mendukung penulis dalam segala bentuk dan langkah sebelum dan sesudah penulisan karya tulis ini.,
2. Dr. med. Muhammad Hasan Bashari, dr., M.Kes selaku dosen pembimbing yang selalu memberikan masukan dan nasihat terkait penulisan dan pembelajaran selama proses penulisan karya tulis ini.,
3. Seluruh dosen pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran atas segala ilmu yang telah diajarkan.,
4. Sahabat dan pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang senantiasa mendukung penulis dalam proses penulisan KTI ini.

Dengan segala kerendahan hati, penulis berharap agar KTI ini dapat bermanfaat bagi terwujudnya *Sustainable Development Goals*. Terakhir, segala bentuk kekurangan yang mungkin masih terdapat dalam penulisan merupakan tanggung jawab penulis.

Sumedang, 23 Maret 2018

Penulis

Fachreza Aryo Damara

DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR

DAFTAR SINGKATAN

Au	: Aurum / Emas
AuNPs	: *Gold Nanoparticles* / Nanopartikel Emas
GNS	: *Gold Nanoshell*
HSF	: *Heat-Shock Factor*
MDGs	: *Millenium Development Goals*
SDGs	: *Sustainable Development Goals*
UN	: *United Nation*
VEGF	: *Vascular Endothelial Growth Factor*
VEGFR	: *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*
WHO	: *World Health Organization*

SUMMARY

The world has been working to solve the global problems through Sustainable Development Goals (SDGs). The 3rd goal of SDGs is "Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages" which one of the targets is to reduce 1 per 3 premature death caused by non-communicable disease with treatment. This can be achieved by interdisciplinary collaboration through medical research to develop innovations in medical therapies, as well as prevention and promotion to improve global health. One of the non-communicable diseases that be the leading causes of morbidity and mortality worldwide is cancer.

Cancer is a disease that is characterized by abnormal cell growth. It is caused by genetic alteration as a result from nonspecific risk factors including smoking, unhealthy lifestyle, history of familial cancer, history of chronic diseases and others. Despite advance treatment options are available, cancer remains to be the worldwide health problems particularly in non-communicable disease due to lack of therapeutic efficacy in cancer patients. Therefore, a novel strategy to increase therapeutic efficacy is urgently needed. Owing to the facts that lung cancer is the number one cause of cancer deaths and has the highest cancer incidences, this paper comes up to deliver an applicative idea to enhance lung cancer's therapeutic efficacy and minimize its side effects.

The recent modalities of treatment for lung cancer patient are chemotherapy, surgery, and radiotherapy. Bevacizumab is the back-bone of therapy regimen in combination with chemotherapy for lung cancer. It is a targeted-therapy which inhibits Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) on cancer cells. VEGF regulates cancer cells to proliferate and to make new blood vessels to supply oxygen and nutrition. VEGF is also distributed in normal cells in small level. Therefore, increasing dosage of bevacizumab in order to enhance its therapeutic efficacy would just jeopardizes patient condition due to its side effect to normal cells.

This paper contains idea and long-term plan of study to concoct lung cancer therapy with higher therapeutic efficacy and reduced side effects in order to increase lung cancer patient's survival rates. The idea is using modified vest to

activate hyperthermia-induced cell death. Prior to the activation of the vest, bevacizumab is conjugated with gold nanoparticles. Gold nanoparticle has been studied for its important role as an anticancer enhancer agent. There are several advantages of gold nanoparticles that can be harnessed. First, the big size of gold molecules allows them to be easily entrapped on the cancer site. Second, they do not react with other molecules in the body, yielding the bioavailability of bevacizumab can be increased. Then, if induced with electromagnetic wave, the electrons will eventually establish surface plasmon resonance and producing heat. If the gold nanoparticles are inside the cancer cells and increasing intracellular high temperature, the cancer cells will undergo destructed due to inexistent of heat-shock factor in the cancer cells. This concept defined as activated hyperthermia therapy.

Therefore, the proposed idea is to conjugate bevacizumab with gold nanoparticles and activate hyperthermia-induced cell death through modified vest. Through this conjugation, not only it can enhance the efficacy of bevacizumab, but also reduce its potential side effects in normal cells. This conjugation will also naturally be localized in lung cancer cells due to its high level of VEGF. The conjugated bevacizumab will perform its respective role and the nanoparticles will be internalized. Once the nanoparticles have been internalized, the hyperthermia can be activated with modified vest. The vest will emit electromagnetic wave to trigger hyperthermia-induced cell death. However, the normal cells should not be affected because it can be controlled to the desired cancer area. Finally, the design of the vest follows the recent fashion trends or could be chosen by the patient themselves knowing the data has shown the correlation of higher self-esteem with higher survival rate of cancer patients. Ultimately, this proposed strategy potentially can be applied to the other cancer entities. Therefore, several recommendations to the research institutions and government as a pivotal role holder in policy and research data to the properness of this technology application are elaborated.

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker saat ini masih menjadi salah satu permasalahan kesehatan terbesar dunia. Kanker merupakan suatu penyakit akibat pertumbuhan sel secara abnormal pada organ tertentu sehingga dapat menimbulkan gejala klinis bagi penderitanya. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2015, penyakit kanker merupakan penyebab kematian tertinggi kedua setelah penyakit kardiovaskuler, yaitu menyebabkan 8,8 juta kematian.[1] Kanker dapat dikategorikan berdasarkan organ tempat sel kanker tersebut tumbuh. Di antara berbagai jenis kanker, kanker paru-paru merupakan jenis kanker dengan angka kejadian dan angka kematian tertinggi di dunia hingga saat ini.

Kanker paru-paru merupakan tipe kanker paling berbahaya dengan angka kejadian dan angka kematian tertinggi di dunia. Terdapat 1,8 juta kasus baru atau 12,8% dari total kasus kanker diestimasikan terjadi pada tahun 2012.[2] Selain itu, angka kematian yang diakibatkan oleh kanker paru-paru juga sangat memprihatinkan, yaitu sebanyak 1,69 juta kematian pada tahun 2015. Dari total kasus kanker paru-paru, 58% terjadi di negara berkembang termasuk Indonesia.[2,3] Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) kanker paru-paru menduduki urutan pertama kanker dengan angka kejadian dan angka kematian tertinggi. Terlebih lagi pasien kanker paru-paru memiliki angka harapan hidup terendah baik pada laki-laki dan perempuan di RS Dharmais pada 2010-2013.[4] Melihat kondisi kanker paru-paru di dunia saat ini, maka tatalaksana tepat guna untuk pasien kanker paru-paru sangat diperlukan.

Saat ini tatalaksana terhadap pasien kanker paru-paru menggunakan tiga jenis modalitas terapi, yaitu kemoterapi, terapi pembedahan dan radioterapi. Pada setiap stadium dan tingkatan pada kanker paru-paru, kemoterapi menjadi tatalaksana terapi wajib.[5,6] Tatalaksana kemoterapi kanker paru-paru lini pertama adalah kombinasi cisplatin dengan terapi target bevacizumab. Namun, tatalaksana yang ada saat ini dianggap kurang efektif karena masih menyisakan angka kematian pada pasien kanker paru-paru. Hal ini dibuktikan dengan salah satunya angka

kelangsungan hidup lima tahun pasien kanker paru-paru dengan stadium terendah (IB) hanya 68% dan semakin menurun seiring tingginya stadium kanker pada pasien.[7] Bevacizumab merupakan terapi target yang berfungsi menghambat *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang banyak dihasilkan oleh sel kanker paru-paru.[8,9] Secara normal VEGF dalam jumlah kecil diproduksi oleh sel normal seperti ginjal, maka peningkatan dosis bevacizumab berpotensi menyebabkan efek samping pada sel normal. Oleh karena itu, diperlukan terobosan baru untuk upaya meningkatkan efektivitas terapi bevacizumab tanpa melalui pendekatan peningkatan dosis.

Tingginya angka kejadian dan kematian akibat kanker paru-paru dan diprediksi akan terus meningkat terutama di negara berkembang, maka diperlukan gerakan global untuk memecahkan masalah kesehatan ini. WHO pada tahun 2016 membentuk rencana global *WORKFORCE2030* sebagai perwujudan dari *Sustainable Development Goals* (SDGs) terutama dalam bidang kesehatan.[10] Salah satu upaya kunci dalam mengatasi permasalahan tersebut adalah melalui perkembangan di bidang ilmu kedokteran.[10] Inovasi yang meningkatkan efektivitas terapeutik dan bersifat implementatif terhadap pasien kanker paru-paru dapat menjadi solusi terhadap permasalahan kanker paru-paru dunia saat ini.

Dewasa ini, pemanfaatan logam emas berskala nano di bidang ilmu kedokteran telah berkembang pesat. Salah satu logam emas berskala nano dikembangkan menjadi nanopartikel emas (*Gold Nanoparticles*/AuNPs). Nanopartikel emas diketahui berpotensi sebagai antikanker.[11] Berbagai penelitian sebelumnya menunjukkan terdapat berbagai keunggulan nanopartikel emas dibandingkan dengan nanopartikel lainnya, terutama pada efek antikankernya.[12] Keunggulan nanopartikel emas yang dimanfaatkan adalah kemampuannya yang dapat berkonjugasi dengan terapi target bevacizumab dan menghasilkan panas dari aktivasi hipertermia.

Hipertermia dapat dimanfaatkan sebagai terapi antikanker spesifik. Prinsip hipertermia adalah memancarkan gelombang spesifik dari suatu perangkat tertentu terhadap sel kanker yang akan menyebabkan kematian sel.[13] Kematian sel akibat hipertermia dapat terjadi karena gelombang yang dipancarkan perangkat

hipertermia dapat menyebabkan peningkatan suhu di dalam sel kanker yang akan merusak sel. Aktivasi hipertermia agar spesifik menargetkan sel kanker paru-paru dilakukan dengan merancang perangkat berbentuk rompi termodifikasi yang memancarkan gelombang spesifik pada area sel kanker.

Karya tulis ini memuat berbagai strategi untuk meningkatkan keberhasilan terapi kanker paru-paru. Terapi target bevacizumab dikonjugasi dengan nanopartikel emas dan rompi antikanker akan menginduksi hipertermia terlokalisasi pada area kanker paru-paru. Induksi hipertermia bertujuan membunuh sel kanker melalui peningkatkan suhu intrasel. Hipertermia diinduksi oleh gelombang elektromagnetik yang dihasilkan oleh rompi yang dimodifikasi. Rompi dirancang dengan menggunakan lempeng logam konduktor gelombang dan desain luar rompi dimodifikasi untuk menunjang efek terapeutik psikologis untuk meningkatkan kelangsungan hidup pasien kanker paru-paru. Berdasarkan uraian di atas, karya tulis ini disusun untuk memberikan solusi efektif yang implementatif sebagai inovasi pengembangan terapi untuk meningkatkan kelangsungan hidup pasien kanker paru-paru. Hal ini dimaksudkan untuk mencapai SDGs dengan luaran berupa landasan teori sebagai dasar penelitian selanjutnya.

1.2 Rumusan/Identifikasi Masalah

Permasalahan yang diangkat dan diselesaikan melalui karya tulis ilmiah ini adalah sebagai berikut.

1. Bagaimana cara meningkatkan keberhasilan terapi kanker paru-paru dengan rompi antikanker tanpa meningkatkan efek samping terapi yang ada saat ini?
2. Bagaimana strategi aplikasi dan rancangan penelitian jangka panjang terhadap rompi antikanker yang dimodifikasi untuk pasien kanker paru-paru?

1.3 Uraian Singkat mengenai Gagasan Kreatif

Tatalaksana terhadap pasien kanker paru-paru saat ini, yaitu dengan terapi target bevacizumab masih menyisakan angka kejadian dan angka kematian yang tinggi. Peningkatan efektivitas terapi target bevacizumab tidak dapat dilakukan

dengan peningkatan dosis karena bevacizumab dosis tinggi dapat menyebabkan efek samping pada sel normal.

Kaya tulis ini menawarkan dua strategi untuk meningkatkan efektivitas terapi dan menurunkan potensi efek samping pasien kanker paru-paru. Pertama, bevacizumab dikonjugasikan dengan nanopartikel emas. Nanopartikel emas akan diinternalisasi spesifik oleh sel-sel kanker paru-paru. Selanjutnya, molekul emas pada sel tersebut akan menghasilkan panas dari gelombang elektromagnetik yang berasal dari rompi termodifikasi. Panas yang dihasilkan akan menyebabkan kematian pada sel kanker paru-paru. Kedua, induksi kematian sel kanker paru-paru dapat dikendalikan melalui rompi yang secara spesifik menargetkan pada daerah dada pasien. Hal ini akan mencegah teraktivasinya kematian sel pada sel normal pada daerah yang lain.

1.4 Tujuan dan Manfaat Penulisan

Tujuan karya tulis ini adalah mengetahui potensi dan mekanisme solusi implementatif berupa peningkatan keberhasilan terapi kanker paru-paru dengan rompi antikanker yang dimodifikasi, serta rancangan penelitian untuk mewujudkan strategi ini. Manfaat dari karya tulis ini adalah untuk memberikan kajian integratif, landasan teori, dan rekomendasi terhadap pengembangan terapi rompi antikanker melalui aktivasi hipertermia untuk pasien penderita kanker paru-paru sebagai upaya pencapaian SDGs.

1.5 Metode Penulisan

Karya tulis ini disusun dengan metode penelitian tinjauan pustaka tersistematis, yaitu dengan meninjau jurnal yang terkait dengan kata kunci. Kata kunci yang digunakan adalah bevacizumab, *gold nanoparticles*, *hyperthermia*, dan *lung cancer*. Dari berbagai artikel dan jurnal yang didapatkan penulis menyeleksi dengan kriteria inklusi berupa artikel pada jurnal bereputasi yang dipublikasikan pada 10 tahun terakhir, jurnal ilmiah yang digunakan merupakan publikasi penelitian dengan *level of evidence* 1A hingga 2C, dan jurnal yang digunakan merupakan hasil penelitian yang terkait dengan topik penulisan karya tulis ini. Setelah jurnal diseleksi, data dianalisis dan disintesis lalu disusun menjadi karya tulis ilmiah.

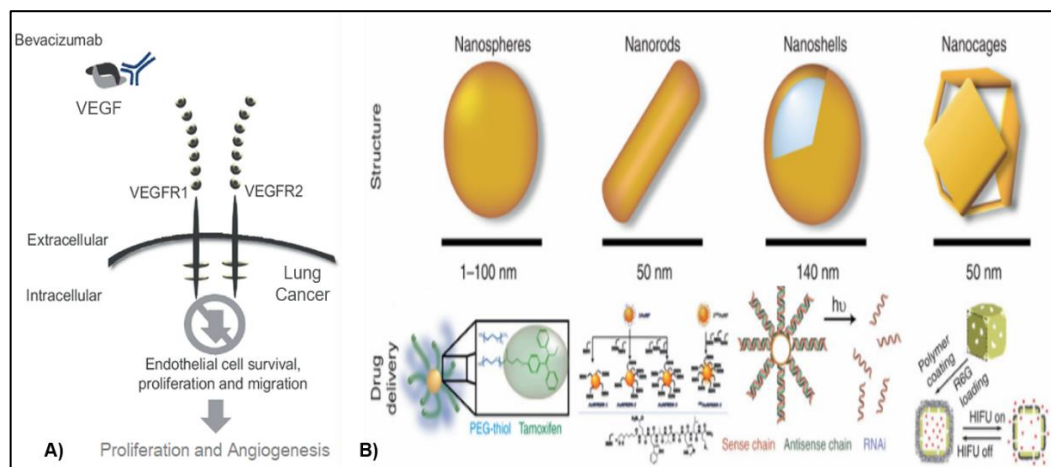
BAB II
TELAAH PUSTAKA

2.1 Tingginya Tingkat Kematian akibat Kanker menjadi Salah Satu Target *Sustainable Development Goals*

Dunia dihadapkan pada sejumlah permasalahan global yang memerlukan upaya bersama. Permasalahan itu antara lain permasalahan kemiskinan, kesenjangan pendidikan, dan kesehatan. Oleh karena itu, pada tahun 2015 sejumlah pemimpin dunia merumuskan tujuh belas target global berkelanjutan yang dikenal dengan *Sustainable Development Goals* (SDGs). Tujuan ke-3 pada SDGs adalah kesehatan, yaitu "Menjamin kehidupan yang sehat serta mendorong kesejahteraan hidup untuk seluruh masyarakat di segala umur".[14] Salah satu target di bidang kesehatan adalah menurunkan satu per tiga kematian dini akibat penyakit tidak menular dengan penanganan dan peningkatan kesehatan mental pasien. Di samping itu, WHO pada tahun 2016 membentuk visi dan misi sebagai perwujudan dari SDGs yang disebut dengan *#WORKFORCE2030*.[10] Program ini berisikan berbagai kebijakan bersama untuk mencapai tujuan SDGs dengan mendorong penelitian terhadap inovasi penanganan yang implementatif.

Kanker menjadi permasalahan penyakit tidak menular terbesar di dunia. Selain itu, kanker menyebabkan turunnya produktivitas dan berimbas pada permasalahan kesejahteraan masyarakat. Walaupun telah tersedia sejumlah pilihan terapi kanker, kanker khususnya kanker paru-paru masih menjadi penyebab kematian terbesar. Inovasi pada penatalaksanaan kanker paru-paru sangat diperlukan tidak hanya untuk meningkatkan efektivitas terapi, tetapi juga untuk mengurangi efek samping. Karya tulis ini diperlukan untuk menghasilkan produk inovasi yang efektif dan implementatif sebagai solusi permasalahan kanker paru-paru global.

2.2 Karakteristik dan Mekanisme Kerja Bevacizumab sebagai Terapi Kanker Paru-Paru Saat Ini

Bevacizumab memiliki karakteristik dan mekanisme tersendiri sehingga digunakan sebagai terapi pasien kanker paru-paru. Bevacizumab merupakan antibodi rekombinan monoklonal dengan jenis imunoglobulin IgG1 yang spesifik terhadap *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada manusia.[8,15] Mekanisme kerjanya berikatan dengan VEGF sehingga dapat menghambat aktivasi reseptor VEGF (VEGFR). VEGF pada sel kanker berperan dalam merangsang pertumbuhan sel dan pembuluh darah.[16] Oleh karena itu, penghambatan VEGF dengan bevacizumab dapat mengganggu pertumbuhan dan penyebaran sel kanker seperti yang digambarkan pada Gambar 2.1 A.

Gambar 2.1 **A)** Mekanisme intervensi bevacizumab[17] **B)** Morfologi dan mekanisme penghantaran nanopartikel emas[11]

Karakteristik farmakologis bevacizumab menentukan waktu pemberian dan dosis obat. Bevacizumab diberikan kepada pasien kanker paru-paru melalui pembuluh darah vena. Waktu paruh bevacizumab relatif panjang yaitu sekitar 20 hari, sehingga dosis pemberian dapat diberikan setiap 1 atau 2 minggu sekali.[8] Penghambatan VEGF oleh bevacizumab berefek baik dalam menghambat pertumbuhan sel kanker paru-paru. Namun, mengingat protein VEGF juga terdapat pada sel normal dalam jumlah sedikit terutama pada organ ginjal, pemberian bevacizumab dosis tinggi dapat menimbulkan efek samping pada jaringan normal.[15]

2.3 Prinsip dan Keunggulan Nanopartikel Emas

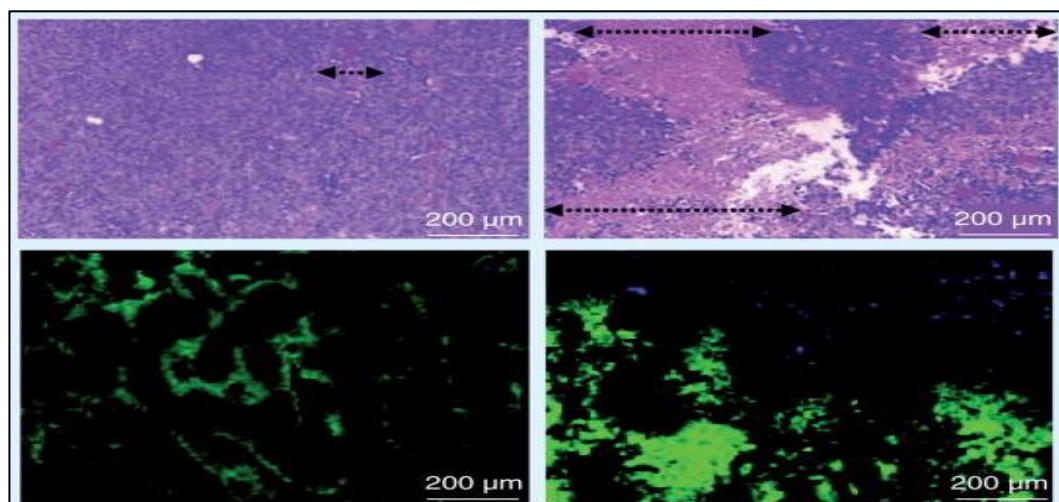
Nanopartikel memiliki berbagai manfaat bila dikonjugasikan dengan substansi lain. Saat ini telah banyak ditemukan berbagai jenis nanopartikel dengan karakteristik yang berbeda-beda di antaranya nanopartikel polimer, nanopartikel besi, dan nanopartikel emas.[18] Nanopartikel emas merupakan nanopartikel berbasis logam emas yang berpotensi digunakan untuk meningkatkan kualitas diagnosis penyakit, meningkatkan spesifikasi obat pada jaringan tertentu, serta menghantarkan dan menerima gelombang elektromagnetik (Gambar 2.1 B).[11,19,20] Tentunya pemanfaatan jenis nanopartikel tertentu disesuaikan dengan tujuan terapi yang digunakan.

Nanopartikel emas memiliki karakteristik khusus sehingga lebih unggul daripada nanopartikel lainnya. Karena ukuran molekulnya yang lebih besar dibandingkan dengan nanopartikel yang digunakan saat ini, nanopartikel ini lebih mudah terakumulasi pada jaringan kanker. Hal ini terjadi karena peningkatan permeabilitas pembuluh darah di sekitar sel kanker.[11] Selain itu, nanopartikel emas juga dapat menjaga kadar substansi yang dibawanya karena tidak ada molekul pada tubuh yang dapat berikatan dengan emas sehingga nanopartikel tidak akan terdestruksi.[21] Keunggulan lain nanopartikel emas yang baru diketahui adalah elektron bebas di permukaannya dapat menghasilkan panas bila diinduksi gelombang elektromagnetik.[11] Oleh karena itu, nanopartikel emas dapat dimanfaatkan untuk mengoptimalkan terapi hipertermia sebagai agen antikanker.

2.4 Hipertermia dan Aplikasinya sebagai Terapi Kanker

Hipertermia dapat dijadikan pilihan sebagai terapi komplementer untuk pasien kanker. Hipertermia merupakan salah satu jenis terapi yang ditujukan untuk menghancurkan sel kanker melalui peningkatan temperatur intrasel kanker. Peningkatan temperatur dapat dihasilkan dari induksi dengan berbagai cara, seperti gelombang mikro, gelombang radio, dan *ultrasound*.[22,23] Terapi hipertermia menggunakan perangkat luar untuk memancarkan gelombang spesifik yang diperlukan. Jenis perangkat yang digunakan dikategorikan menjadi hipertermia lokal, regional, dan universal. Perangkat hipertermia lokal dapat dimodifikasi ke dalam bentuk rompi yang memancarkan gelombang spesifik.

Terapi hipertermia dapat menyebabkan kematian sel kanker melalui berbagai mekanisme. Panas dari hipertermia menyebabkan kerusakan struktur protein dan kerusakan siklus sel kanker sehingga menyebabkan kematian sel.[13,24] Hal ini disebabkan karena pada sel kanker terjadi gangguan *heat-shock factor* (HSF) pada sel yang berfungsi sebagai pelindung sel terhadap kenaikan suhu intrasel. Di samping itu, sel normal di sekitarnya tidak akan terganggu karena tidak mengalami gangguan HSF.[24] Gelombang elektromagnetik yang dihantarkan oleh rompi hipertermia ke daerah sel kanker juga dapat menyebabkan elektron logam menghasilkan energi getaran yang tinggi dan menimbulkan panas di daerah sel kanker.[23,25] Oleh karena itu, optimalisasi terapi hipertermia dapat dikombinasikan dengan senyawa yang dapat meningkatkan efektivitas hipertermia, yaitu nanopartikel berbasis logam.

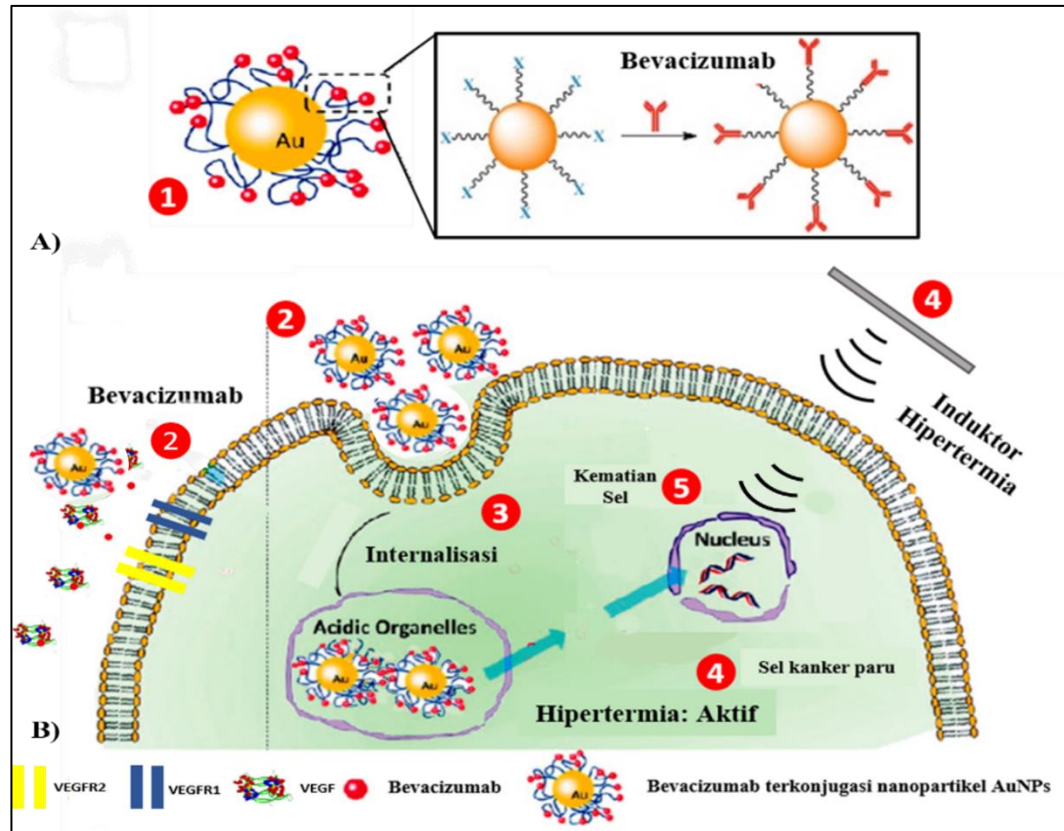
Sejumlah penelitian mencoba mengevaluasi potensi peningkatan hipertermia oleh berbagai jenis nanopartikel di antaranya nanopartikel karbon, besi dan emas. Nanopartikel emas lebih unggul daripada nanopartikel lainnya karena elektron bebas di permukaannya yang dapat mengalami resonansi bila dipaparkan gelombang dengan frekuensi spesifik sehingga menghasilkan panas (*surface plasmon resonance*).[11] Penelitian oleh Chatterjee *et al* menunjukkan kombinasi hipertermia dengan injeksi nanopartikel emas lebih efektif menyebabkan kematian sel kanker dibandingkan dengan terapi hipertermia saja pada hewan coba mencit yang ditanamkan sel kanker kolorektal (Gambar 2.2).

Gambar 2.2 Peningkatan jumlah kematian sel (kanan) yang ditandai dengan warna putih setelah pemberian kombinasi hipertermia dengan nanopartikel emas[21]

BAB III
ANALISIS DAN SINTESIS

3.1 Meningkatkan Efektivitas Terapi Target Kanker Paru-Paru melalui Konjugasi Bevacizumab dengan Nanopartikel Emas

Dalam upaya meningkatkan keberhasilan terapi kanker paru-paru, tidak dapat dilakukan dengan peningkatan dosis bevacizumab karena berisiko meningkatkan efek samping pada jaringan normal. Sehingga strategi yang dapat diaplikasikan adalah melalui kombinasi obat dengan substansi lain yang menghasilkan efek sinergis. Harapannya dosis yang digunakan dapat lebih rendah sehingga meminimalisir potensi efek samping. Strategi ini diimplementasikan melalui konjugasi bevacizumab dengan nanopartikel emas yang diaktivasi hipertermia oleh rompi termodifikasi.

Nanopartikel emas memiliki berbagai bentuk (Gambar 2.1 B) yang telah dikembangkan untuk penggunaannya pada kepentingan medis yang berbeda, seperti diagnosis maupun terapi. Penulis memilih formulasi nanopartikel dalam bentuk *Gold Nanoshell* (GNS) yang digunakan dalam terapi ini. GNS memiliki ukuran yang paling besar di antara formulasi lainnya. Hal ini didasarkan bahwa GNS memiliki ukuran yang paling besar di antara bentuk lainnya. Berdasarkan penjelasan sebelumnya, semakin besar molekul nanopartikel maka semakin dapat meningkatkan spesifikasi obat terhadap jaringan kanker. Selain itu, secara struktur nanopartikel emas memiliki bagian yang bersifat lipofilik sehingga, ketika nanopartikel ini bertemu dengan dinding sel kanker paru-paru, nanopartikel emas akan dengan mudah terinternalisasi.

Gambar 3.1 menjelaskan tentang formulasi konjugasi dan mekanisme urutan terapi hingga menyebabkan kematian sel kanker. Struktur rancangan konjugasi bevacizumab dengan nanopartikel emas ditunjukkan pada gambar 3.1 A. Struktur ini terdiri dari nanopartikel emas yang memiliki lengan gugus lipofilik (garis berliku) dan lengan gugus CHO yang berikatan pada rantai berat (*heavy chain*) pada bevacizumab. Ikatan antara gugus CHO dengan rantai panjang bevacizumab ini terbentuk agar antibodi yang terikat tetap terjaga kestabilannya.

Gambar 3.1 **A)** Proses konjugasi terapi target bevacizumab dengan nanopartikel emas **B)** Urutan mekanisme kematian sel kanker paru-paru akibat terapi[12]
(Sumber: Sintesis penulis dari Kong *et al*., 2017)

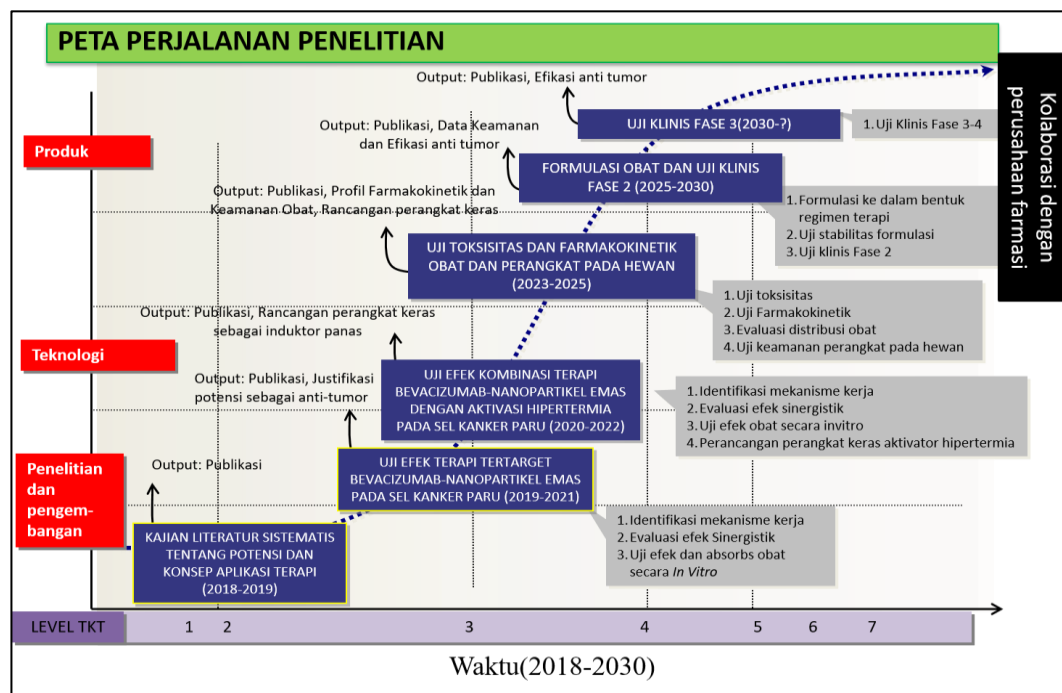
Gambar 3.1 B menunjukkan urutan mekanisme kerja dari gagasan penulis dimulai dari proses konjugasi bevacizumab hingga mekanisme kematian sel kanker paru-paru yang selanjutnya akan dijelaskan secara terperinci. Tahap 1 adalah bevacizumab yang dikonjugasikan dengan nanopartikel emas lalu disuntikkan melalui pembuluh darah vena sesuai dengan dosis pemberian terapi pada pasien kanker paru-paru. Tahap 2 obat akan beredar dan terperangkap pada jaringan kanker paru-paru. Antibodi bevacizumab akan berikatan dengan VEGF sehingga menghambat VEGF berikatan dengan reseptornya. Kemudian pada tahap 3 lengan gugus lipofilik akan diinternalisasi ke dalam sel kanker paru-paru. Struktur lipofilik memudahkan masuknya nanopartikel karena permukaan sel tersusun atas lemak dua lapis (*lipid bilayer*). Selanjutnya, tahap 4 merupakan aktivasi hipertermia dengan menggunakan rompi yang memancarkan gelombang elektromagnetik. Gelombang yang diperlukan untuk membuat nanopartikel emas yang menghasilkan

panas adalah gelombang dengan panjang *Near Infrared* (NIR). Panas yang ditimbulkan merupakan hasil pergerakan elektron bebas yang berosilasi pada permukaan molekul emas sehingga menghasilkan energi kinetik yang tinggi. Hasilnya, panas ini akan merusak struktur intrasel yang mengakibatkan kerusakan inti sel dan aktivasi kematian sel melalui jalur apoptosis yang digambarkan pada tahap 5.

Terapi ini memiliki berbagai mekanisme untuk mematikan sel kanker. Pertama, bevacizumab akan menghambat VEGF pada sel kanker sehingga mengganggu interaksi VEGF dan reseptornya. Terhambatnya interaksi VEGF dengan reseptornya pada sel kanker akan menyebabkan gangguan pertumbuhan sel dan regulasi persinyalan sel untuk menjalankan fungsi metabolisme sel kanker. Kedua, nanopartikel emas yang terinternalisasi dan diaktivasi hipertermia juga menyebabkan kematian sel. Kematian sel kanker akibat hipertermia ini terjadi karena sel kanker mengalami gangguan pada *heat-shock factor* (HSF) yang berfungsi sebagai pelindung sel dari kenaikan temperatur intrasel. Kedua efek tersebut berperan dalam proses kematian sel kanker pada terapi ini.

3.2 Strategi Aplikasi dan Rancangan Penelitian Rompi Antikanker untuk Pasien Kanker Paru-Paru

Penelitian ini memuat berbagai strategi agar rompi antikanker dapat diaplikasikan pada pasien kanker paru. Rangkaian penelitian diperlukan untuk membangun fondasi ilmiah sebelum diaplikasikan pada pasien kanker paru-paru. Berikut peta perjalanan penelitian yang diperlukan untuk menghasilkan luaran berupa rompi antikanker yang termodifikasi untuk meningkatkan keberhasilan terapi kanker paru-paru (Gambar 3.2). Rompi antikanker dikombinasikan dengan terapi target bevacizumab terkonjugasi nanopartikel emas untuk mengoptimalisasi terapi hipertermia pada pasien kanker paru-paru. Sebelum dilakukan hipertermia, perlu dilakukan identifikasi lokasi regional kanker paru-paru. Lalu rompi antikanker hanya diaktivasi pada bagian yang sejajar dengan lokasi sel kanker tersebut. Aktivasi rompi hipertermia tidak lebih dari 5-10 jam setelah injeksi obat untuk menghindari penurunan konsenstrasi substansi di dalam tubuh.[23] Dosis termal yang diberikan adalah 43°C terhadap 90% ukuran sel kanker dengan

distribusi gelombang diutamakan pada wilayah sentral hingga bagian lateral. Selain itu nanopartikel dapat diinduksi magnet terlebih dahulu agar mengurangi kemungkinan gelombang energi samping atau *fringing effect*.[23] Gelombang *fringing effect* ini perlu dikurangi karena gelombang ini dapat meningkatkan potensi terkenanya sel normal. Penulis berharap agar gagasan ini dapat diaplikasikan pada masa depan mengingat tingginya angka kematian dan potensi kerugian finansial yang disebabkan oleh kanker paru-paru.

Gambar 3.2: Peta perjalanan penelitian (Sumber: Sintesis penulis)

Rompi dirancang untuk melingkupi regio toraks pasien agar efek yang ditimbulkan oleh terapi hanya terlokalisasi spesifik pada area sel kanker paru-paru. Gambar 3.3 menunjukkan rancangan susunan dan desain rompi antikanker dengan berbagai komponen pendukung. Rompi memuat kapasitor yang terinduksi elektrik untuk menghasilkan gelombang NIR.[26] Kemudian pada sisi samping rompi tersusun atas bahan peredam gelombang magnet atau *magnetic shield*. Bahan ini juga bertujuan mengurangi adanya gelombang *fringing effect* yang dihasilkan dari logam konduktor. Bagian dalam rompi menggunakan bahan yang stabil melekat pada seluruh permukaan dada sehingga lempeng elektroda secara stabil berada pada lokasi yang diinginkan. Tentunya bahan yang digunakan bersifat ringan dan dingin agar meningkatkan tingkat kenyamanan pasien kanker paru-paru.

Gambar 3.3: Rancangan susunan dan desain rompi antikanker termodifikasi[26]
(Sumber: Sintesis penulis dari Pelaez *et al*., 2018)

Selain itu, aspek penting yang perlu diperhatikan adalah faktor psikologis pasien. Mengingat salah satu target tujuan SDGs nomor 3 adalah melalui promosi kesehatan mental, desain rompi yang akan digunakan pasien dirancang sesuai dengan mode gaya *trend* terbaru, dan dapat merupakan pilihan pasien sendiri. Hal ini bertujuan meningkatkan kepercayaan diri pasien. Berbagai penelitian sebelumnya menunjukkan terjadinya peningkatan tingkat kelangsungan hidup pasien kanker seiring dengan tingginya tingkat kepercayaan diri (*self-esteem*) pasien.[27,28]

BAB IV
SIMPULAN DAN REKOMENDASI

4.1 Simpulan

Terbentuknya SDGs merupakan momentum besar bagi dunia dengan dirumuskannya berbagai tujuan terhadap permasalahan global. Poin tujuan dalam bidang kesehatan tertuang pada SDGs poin ke-3 yang salah satunya berisikan tentang penurunan angka kematian akibat penyakit tidak menular dan promosi kesehatan mental. Di samping itu, WHO telah membentuk visi global pada *#WORKFORCE2030* yang dapat dicapai melalui perkembangan penelitian di bidang ilmu kedokteran. Melihat data yang menunjukkan bahwa kanker paru-paru merupakan kanker dengan angka kejadian dan kematian tertinggi di dunia, maka karya tulis ilmiah ini memberikan tinjauan sistematis terhadap inovasi terapi yang aplikatif untuk meningkatkan efektivitas terapi yang ada saat ini.

Berdasarkan telaah pustaka, analisis dan sintesis oleh penulis, terdapat tiga poin simpulan yang sekaligus dapat menjawab rumusan masalah yang telah diangkat. (1) Peningkatan efektivitas terapi target bevacizumab dilakukan melalui konjugasi bevacizumab dengan nanopartikel emas untuk meningkatkan spesifikasi terapi pada jaringan kanker paru-paru. Nanopartikel emas akan menghasilkan panas yang akan membunuh sel kanker paru-paru. Panas dari nanopartikel emas merupakan hasil induksi gelombang elektromagnetik dari rompi termodifikasi yang menyebabkan resonansi elektron bebas molekul emas. Hipertermia oleh rompi diaktivasi secara spesifik hanya pada lokasi tempat sel kanker tumbuh. Hal ini secara langsung menyebabkan peningkatan efektivitas terapi bevacizumab dan meminimalisir potensi efek samping obat. (2) Karya tulis ilmiah ini memuat peta perjalanan jangka panjang agar penelitian ini dapat diimplementasikan pada pasien kanker paru-paru. Rompi memuat kapasitor penghasil gelombang elektromagnetik. Selain itu bagian dalam rompi berbahan stabil agar posisi elektroda secara stabil berada pada lokasi yang diinginkan. Terakhir, untuk mendukung aspek kesehatan mental pasien, maka desain rompi merupakan pilihan pasien untuk meningkatkan tingkat kepercayaan diri pasien demi meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pasien kanker paru-paru.

4.2 Rekomendasi

Rekomendasi terhadap berbagai pihak untuk merealisasikan gagasan terapi untuk pasien kanker paru-paru pada karya tulis ilmiah ini adalah sebagai berikut:

1. Pihak universitas baik pada bidang keilmuan kesehatan maupun bidang keilmuan terkait lainnya dari mahasiswa maupun peneliti terhadap pengumpulan data pendukung berupa kajian literatur lanjutan maupun penelitian tahap awal yang terkait dengan penelitian ini.
2. Pihak institusi penelitian pemerintah ataupun swasta terhadap penelitian tahap preklinis maupun tahap klinis mendukung tingkat keterapan terapi yang ditawarkan. Selain itu, dukungan berupa pendanaan untuk uji penelitian klinis maupun penelitian uji pada hewan sangat diharapkan untuk mendukung jalannya penelitian
3. Pemerintah, dalam hal ini Kementerian Riset dan Teknologi sebagai pemberi kebijakan terhadap kelayakan penelitian ini untuk ditindaklanjuti.
4. Pemerintah, dalam hal ini Kementerian Kesehatan sebagai pemberi kebijakan bila tahap pengaplikasian teknologi terapi ini telah mencapai uji klinis pada pasien kanker paru-paru agar dapat dilegalisasi penerapannya sebagai pilihan terapi baru bagi pasien kanker paru-paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Cancer: Fact Sheet 2017. 2017. p. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en.
2. International Agency for Research on Cancer: World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. 2017 [cited 2017 Dec 19]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=lung
3. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. In Springer, Cham; 2016. p. 1–19.
4. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. InfoDATIN : Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Jakarta; 2016.
5. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. Mayo Clin Proc. 2008 May 1;83(5):584–94.
6. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WEE, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct 1;24(suppl 6):vi89-vi98.
7. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016 Jan 1;11(1):39–51.
8. Mukherji SK. Bevacizumab (Avastin). AJNR Am J Neuroradiol. 2010 Feb 1;31(2):235–6.
9. Soria J-C, Smit E, Khayat D, Besse B, Yang X, Hsu C-P, et al. Phase 1b study of dulanermin (recombinant human Apo2L/TRAIL) in combination with paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1527–33.
10. World Health Organization. Global strategy on human resources for health: workforce 2030. WHO. Geneva; 2016.

11. Dreaden EC, Austin LA, Mackey MA, El-Sayed MA. Size matters: gold nanoparticles in targeted cancer drug delivery. Ther Deliv. 2012 Apr;3(4):457–78.
12. Kong F-Y, Zhang J-W, Li R-F, Wang Z-X, Wang W-J, Wang W. Unique Roles of Gold Nanoparticles in Drug Delivery, Targeting and Imaging Applications. Molecules. 2017 Aug 31;22(12):1445.
13. Asín L, Ibarra MR, Tres A, Goya GF. Controlled Cell Death by Magnetic Hyperthermia: Effects of Exposure Time, Field Amplitude, and Nanoparticle Concentration. Pharm Res. 2012 May 24;29(5):1319–27.
14. World Health Organization. WHO | Sustainable Development Goal 3: Health [Internet]. WHO. World Health Organization; 2016 [cited 2018 Mar 10]. Available from: http://www.who.int/topics/sustainable-development-goals/targets/en/
15. Meyer CH, Holz FG. Preclinical aspects of anti-VEGF agents for the treatment of wet AMD: ranibizumab and bevacizumab. Eye. 2011 Jun 1;25(6):661–72.
16. Sitohy B, Nagy JA, Dvorak HF. Anti-VEGF/VEGFR therapy for cancer: reassessing the target. Cancer Res. 2012 Apr 15;72(8):1909–14.
17. Tewari K, Eskander RN. Emerging treatment options for management of malignant ascites in patients with ovarian cancer. Int J Womens Health. 2012 Aug;395.
18. Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. Adv Drug Deliv Rev. 2012 Dec 1;64:24–36.
19. Dreaden EC, Mwakwari SC, Sodji QH, Oyelere AK, El-Sayed MA. Tamoxifen−Poly(ethylene glycol)−Thiol Gold Nanoparticle Conjugates: Enhanced Potency and Selective Delivery for Breast Cancer Treatment. Bioconjug Chem. 2009 Dec 16;20(12):2247–53.
20. von Maltzahn G, Centrone A, Park J-H, Ramanathan R, Sailor MJ, Hatton TA, et al. SERS-Coded Gold Nanorods as a Multifunctional Platform for Densely Multiplexed Near-Infrared Imaging and Photothermal Heating. Adv Mater. 2009 Aug 21;21(31):3175–80.
21. Chatterjee DK, Diagaradjane P, Krishnan S. Nanoparticle-mediated

hyperthermia in cancer therapy. Ther Deliv. 2011 Aug;2(8):1001–14.
22. Lutgens L, van der Zee J, Pijls-Johannesma M, De Haas-Kock DF, Buijsen J, van Mastrigt GA, et al. Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervix carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;(3):CD006377.
23. Behrouzkia Z, Joveini Z, Keshavarzi B, Eyvazzadeh N, Aghdam RZ. Hyperthermia: How Can It Be Used? Oman Med J. 2016 Mar;31(2):89–97.
24. Roti Roti JL. Cellular responses to hyperthermia (40–46 ° C): Cell killing and molecular events. Int J Hyperth. 2008 Jan 9;24(1):3–15.
25. Szasz O, Szigeti GP, Vancsik T, Szasz A. Hyperthermia Dosing and Depth of Effect. Open J Biophys. 2018 Dec 8;8(1):31–48.
26. Pelaez F, Manuchehrabadi N, Roy P, Natesan H, Wang Y, Racila E, et al. Biomaterial scaffolds for non-invasive focal hyperthermia as a potential tool to ablate metastatic cancer cells. Biomaterials. 2018 Jun 1;166:27–37.
27. Wagland R, Fenlon D, Tarrant R, Howard-Jones G, Richardson A. Rebuilding self-confidence after cancer: a feasibility study of life-coaching. Support Care Cancer. 2015 Mar 27;23(3):651–9.
28. Bartoces MG, Severson RK, Rusin BA, Schwartz KL, Ruterbusch JJ, Neale AV. Quality of life and self-esteem of long-term survivors of invasive and noninvasive cervical cancer. J Womens Health (Larchmt). 2009 May;18(5):655–61.